Lane Medical Libr

Ueber den Einfluss des Chinins auf die Stickstoff-Ausscheidung beim Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

zugleich mit den Thesen

am Donnerstag den 16. November 1893 Mittags 12 Uhr

öffentlich verteidigen wird

Edmund Venediger

aus Aschersleben.

Referent: Herr Prof. Dr. Harnack.

Opponenten:

Herr Dr. med. Schaller, Cursist.

Herr Dr. med. Reimar, Assistent am Kgl. anatom. Inst.

Halle a. S.

Druck von Beyer & Ronnger (Fr. Matte)

1893.

Imprimatur:
Prof. Dr. von Bramann
h. t. Decanus.

Seinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153703_0308

Mit der Erhöhung der Körper-Temperatur im Fieber geht eine Steigerung der Intensität der Stoffwechselvorgänge im erkrankten Organismus Hand in Hand. Der respiratorische Gaswechsel, die Ausscheidung von Kohlensäure, die Aufnahme von Sauerstoff sind erhöht, ein Beweis dafür, dass die Energie der Verbrennungsvorgänge und damit auch die Wärme-Produktion gesteigert sind. Zugleich ist auch die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Bestandteile des Harns (Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin) erhöht und zwar durchschnittlich um 70 bis 100 %, unter Umständen sogar bis auf's Dreifache. Es ist sonach auch der Zerfall der eiweissartigen Substanzen des Körpers im Fieber gesteigert.

Wenn wir uns nun die abkühlende Wirkung des Chinins in Fieberzuständen vergegenwärtigen, so drängt sich von selbst die Frage auf, ob dasselbe auch den Stoffwechsel, speciell den Stickstoff-Umsatz des Fiebernden resp. auch des Gesunden beeinflussen könne. Bei dem grossen Interesse, das diese Frage bietet, kann es nicht Wunder nehmen, wenn schon verschiedene Autoren sich mit ihrer Beantwortung beschäftigt haben.

Hauptsächlich kommt es dabei darauf an, die Stickstoff-Aufnahme und Stickstoff-Ausscheidung als Mass des Stoffwechsels zu kennen, und so ist es nötig, den Körper durch gleichmässige Ernährung in's Stickstoff-Gleichgewicht zu bringen und sodann das betreffende Agens einwirken zu lassen. Diese frühe nicht genügend beachtete Regel ist die Quelle vieler ungenauen und falschen Resultate geworden.

Einer der ersten, der sich mit der vorliegenden Frage beschäftigte, war Ranke[1] (1858). Er fand beim Menschen nach Darreichung von 1,2 gr Chininsulfat ein Sinken der Harnsäure-Ausscheidung um über 20 %. Diese Verminderung währte ungefähr 48 Stunden. Er äusserte dabei die Vermutung, dass die Verminderung nicht auf gehemmter Ausscheidung, sondern auf verringerter Bildung beruhe. Indes sind im übrigen seine Resultate ungenau, da er garnicht im strengen Stickstoff-Gleichgewicht sich befand, sondern nur ungefähr die gleiche Kost zu sich nahm.

Köster[2] und Böcker stellten ferner an sich selbst Versuche an; sie ermittelten, dass das schwefelsaure Chinin nicht verändernd auf die Stickstoff-Ausscheidung oder die Menge des Urins eingewirkt habe. Es erhellt jedoch deutlich aus der Analyse ihrer Mitteilungen, dass sie mit unrichtigen oder ungenügenden Methoden gearbeitet haben.

Unruh[3] unternahm Versuche an Personen, welche an Lues erkrankt waren. Bei dem einen Manne zeigte

sich am 1. Tage nach dem Chinin-Gebrauch eine geringe Vermehrung der Harnstoff-Ausscheidung, welche aber in den zwei folgenden Tagen sank. Dasselbe trat bei dem nämlichen Patienten nach der zweiten Chinin-Dosis hervor. Ebenso geschah es bei dem anderen Kranken. Unruh schliesst daraus: „man wird die Wirkung des Chinins-sulf. auf den Stoffwechsel dahin beschränken müssen, dass es denselben nicht immer, wohl aber häufig herabsetzt“. Dies ist ja in Bezug auf die Versuchs-Personen zutreffend; aber nicht für alle. Ein mit Lues behafteter ist kein gesunder, die Blutbildung ist gestört, der Stoffwechsel alteriert und abnorm, die luetischen werden oft schnell kachektisch, leiden an anhaltenden Eiterungen usw. — eventuell sind die beiden Normalfälle auch noch mit Quecksilber behandelt worden! Sicher sind demnach die Versuche Unruh's nicht als massgebend zu betrachten.

Im Jahre 1870 stellte Kerner[4] an sich selbst Versuche an. Er erhielt bei kleinen Dosen, sowie bei einer einmaligen Dosis von 1,6 gr salzsaurem Chinin eine Abnahme der stickstoffhaltigen Exkrete des Harns um 24 %. „Die Wassermenge dagegen war etwas gestiegen, und war fortwährender Harndrang vorhanden“. (Briquet will sogar nach Chinin Albuminurie beobachtet haben.) So bemerkenswert die Resultate auch zu sein scheinen, so ist gegen sie doch einzuwenden, dass Kerner nicht genau gearbeitet hat, da er einmal den Stickstoff-Gehalt seiner Nahrurg nicht kannte und andrerseits nach der grossen Chinin-Dosis heftige Vergiftungs-Erscheinungen mit Diarrhöen bekam, die sehr wohl die Stickstoff-Ab-

nahme erklären können. Ausserdem bestimmte er den Stickstoff nach Schneider-Seegen, welche Methode doch nicht so gute Resultate liefert wie die jetzt übliche Kjeldahl'sche.

Durch Kerners Versuche angeregt, brachte v. Böck[5] einen Hund ins Stickstoff-Gleichgewicht, (er erhielt täglich 500 gr Fleisch = 17,0 gr Stickstoff, 150 gr Fett und 150 cbcm Wasser), und liess diesen nach Erreichung desselben 5 Tage hintereinander je 1,0 gr Chinin nehmen, ohne dass dies seiner Gesundheit schadete. Da die direkte *N*-Bestimmung durch Verbrennung mit Natronkalk beim Hundeharn, wenn er nicht zu sehr verdünnt und zu chlorreich ist, fast dieselben Resultate ergiebt, wie die *N*-Berechnung aus der nach Liebig bestimmten Harnstoff-Menge, so zog er die letztere Methode vor. Das Resultat der Chinin-Darreichung war, dass der Hund im ganzen 9,72 gr Stickstoff weniger ausschied, als in der Nahrung eingeführt war; die Ersparnis betrug täglich 57 gr Fleisch. Diese ist nicht etwa auf verminderte Darm-Resorption zurückzuführen, denn der Kot des Hundes blieb während der ganzen Versuchsreihe gleich. Da auch nach Aufhören der Chinin-Wirkung der *N*-Gehalt des Urins nicht höher stieg, als er vorher gewesen war, so schloss der Verfasser, dass das Chinin nicht die Ausscheidung, sondern die Bildung der Zerfalls-Produkte behindern, also die Lebens-Eigenschaften der Zellen beeinflussen muss.

Ungefähr zu gleicher Zeit hatte A. Schulte[6] unter Leitung von Zuntz Versuche an sich selbst angestellt.

Seine Bestimmungen ergaben eine recht beträchtliche Herabsetzung des Wertes der Harnstoff-Exkretion für die Tage der Chinin-Aufnahmen (39 %), minder deutlicher für die folgenden Tage. Zuntz selbst bemerkt aber zu diesen Versuchen, dass ihm eine Kontrolle derselben erwünscht sei, da das *N*-Gleichgewicht nicht mit hinreichender Strenge beobachtet wurde.

Bis hierher stimmen alle Beobachter darin überein, dass das Chinin auf die *N*-Ausscheidung entweder gar keinen Einfluss übe oder sie, eventuell sogar beträchtlich, herabsetze. Aber auch das gegenteilige Resultat, eine Steigerung der *N*-Ausfuhr unter dem Chinin-Einfluss, wurde bei anderen Versuchen gewonnen.

Als erster konstatierte Jansen[7] bei Hühnern eine Steigerung der Harnsäure-Ausscheidung.

Ebenso fanden Bauer[8] und Künstle bei Abdominal-Typhus nach Darreichung von Chinin eine Vermehrung der *N*-Ausscheidung im Harn. (Dagegen heben sie selbst hervor, dass sie durch eigene Versuche bestätigen können, dass durch grosse Chinindosen bei nicht fiebernden Menschen die Eiweisszersetzung etwas verlangsamt wird.) Als Erklärung für den ersten Befund kann man (nach Welitschowsky) anführen, dass das Chinin bei Typhus-Kranken im Blut irgend eine Umwandlung erleidet und ein Teil desselben im Körper zurückgehalten wird, da die ihnen gereichte Quantität nach der gewöhnlichen Methode in den Exkreten sich nicht nachweisen lässt. Dabei kann das Defizit des ausgeschiedenen Chinins bis zu 23,7 % des eingenommenen erreichen.

Ein fernerer Versuch wurde von Oppenheim[9] (1880) angestellt. Durch eine sehr einfache Kost brachte er sich ins N-Gleichgewicht, um über verschiedene Stoffwechsel-Fragen Aufschluss zu erhalten. Die Harnstoff-Bestimmungen führte er nach der von Pflüger verbesserten Liebig'schen Methode aus. Pflüger hatte nämlich kurz zuvor darauf aufmerksam gemacht, dass Liebigs Methode der Harnstoff-Bestimmung mit bedeutenden Fehlern verbunden sein kann, wenn nicht gewisse Kautelen dabei innegehalten werden, welche sich auf den Modus der Neutralisation und auf die kontinuierliche Titration beziehen. Durch diese Erfahrung wurde natürlich die Genauigkeit aller von früheren Forschern erzielten Resultate, wenn sie den Harnstoff nach Liebig bestimmt hatten, in Frage gestellt. Um nun diesem Vorwurf zu entgehen, wandte Oppenheim die neue Modifikation an und glaubte so fehlerfreie Versuche zu liefern. Er nahm einmal pro Tag 2,0 gr Chinin und erhielt, während er sonst mit 34,0 gr Harnstoff im Gleichgewicht war 38,59 gr Harnstoff plus 0,5 gr *N* der Faeces; am nächsten Tage hatte er wieder 34,90 gr Harnstoff.

Das zweite Mal stieg nach 2,0 gr Chinin die Harnstoff-Ausfuhr bis auf 40,41 gr (der *N*-Gehalt der Faeces war nicht erkennbar). Das ist also beim ersten Versuch ein plus von 4,0 gr, beim zweiten von 6,0 gr Harnstoff oder 1,8 resp. 2,7 gr Stickstoff.

Diese auffällige Erscheinung, zu der er selbst bemerkt: „Es scheint, dass das Chinin auf verschiedene Individuen nicht gleichmässig wirkt", lässt sich vielleicht

durch folgende Betrachtung erklären: Zwei Tage vor der Chinin-Aufnahme hatte er einen Versuch mit Caffeïn gemacht und dabei beobachtet, dass seine Harnstoff-Exkretion sank. Es ergab sich aber ein *N*-Gehalt des Kotes, der den der Normaltage um fast 2,0 gr übertraf, also nahezu dem *N* des zu wenig ausgeschiedenen Harnstoffes entsprach. Er befand sich nämlich durch die Kaffee-Wirkung, der er seit vier Wochen entwöhnt war, in einem krankhaften Zustande, der sich in heftigen Diarrhöen äusserte; an den beiden nächsten Tagen dagegen fehlte der Stuhlgang, während die Harnstoff-Menge langsam anstieg. Trotz dieses anormalen Zustandes nahm er am nächsten Tage, dem ersten der für unsre Versuche interessierenden, sofort das Chinin. Die abnorme Wirkung desselben lässt sich vielleicht auf die an diesem Tage noch fortdauernde Erregung der resorbierenden Elemente zurückführen.

Bei dem zweiten Versuche hatte er ebenfalls zwei Tage vorher einen andern (mit starker Muskel-Arbeit) ausgeführt, der grosse Schwankungen der *N*-Ausscheidung hervorgerufen hatte und ebenfalls noch die Chinin-Wirkung beeinflusste.

Diese Betrachtung bringt ja vielleicht einige Klarheit in die Oppenheim'schen Resultate, immerhin aber war das Ergebnis sehr auffallend. Es kann deshalb nicht Wunder nehmen, wenn nach einiger Zeit die Frage nach der Wirkung des Chinins auf die *N*-Ausscheidung wiederum ventilirt wurde. Diesmal trat Prior[10] (1884) derselben näher. Zunächst brachte er sich nach den Bischoff-

und Voit'schen Vorschriften in ein strenges *N*-Gleichgewicht. Im Harn bestimmte er die Menge, das specifische Gewicht, den Harnstoff und die Bestandteile, welche in der Regel mit demselben steigen und fallen, als Harnsäure, Kreatinin usw. Der Harnstoff wurde nach der Pflüger'schen Modifikation, die Harnsäure nach Salkowski bestimmt. Einige Male bestimmte er auch den *N* direkt nach Will-Varrentrapp, fand aber ähnliche Resultate wie bei der Bestimmung aus dem Harnstoff, sodass er zu dieser Methode zurückkehrte. Seine Fäkal-Massen, die regelmässig entleert wurden, untersuchte er ebenfalls täglich auf Stickstoff. Er beobachtete nach der Einnahme des Chinins nicht nur genau den betr. Versuchstag, sondern auch die folgenden Tage, denn die verminderte Ausscheidung konnte auf einer Behinderung der Entleerung beruhen. Obwohl er dabei drei Tage lang Chinin in den Exkreten nachweisen konnte, trat nie ein Ueberschreiten des normalen *N*-Wertes ein. Seine Fäces hatten immer gleiche *N*-Werte, sodass die Annahme einer geringeren Resorption der Eiweisskörper im Darm ihren Halt verlor. Wie verschieden er auch seine Versuche anstellte, er nahm z. B. einmal eine mittlere Chinin-Dosis von 1,5 gr, das andere Mal wiederholt 1,0 gr und drittens mehrere Tage hintereinander je vier mal 0,25 gr salzsauren Chinins, immer hatte er dasselbe Resultat, eine Verminderung der Harnstoff- resp. *N*-Ausscheidung. Im genauern gestaltete sich dasselbe so, dass der Harnstoff um 19,60 %, die Harnsäure um 72,29 % im Mittel abnahm, während die Harn-Menge um 10,65 % stieg. Ferner

behauptete er auch, dass mit der Elimination des Chinins im Urin auch sein Einfluss auf den Stoffwechsel geschwunden sei.

Dasselbe ermittelte er bei einem hungernden, sowie nach ihm (1886) Kumagawa[1] an einem im *N*-Gleichgewicht befindlichen Hunde. Letzterer Versuch bietet abgesehen davon, dass der Gesammt-*N* zum ersten Male nach Kjeldahl bestimmt wurde, keinerlei neue Ergebnisse.

So sicher nun auch die letzten Versuche für eine den Eiweiss-Umsatz herabsetzende Wirkung des Chinins zu sprechen schienen, so stand ihnen doch immer noch das nicht genügend erklärte Resultat Oppenheims gegenüber. Es konnte deshalb nicht ohne Interesse sein, namentlich bei der enormen Bedeutung des Chinins, noch einmal durch genaue, sorgfältige Versuche entweder Prior oder Oppenheim Recht zu geben, und so wurde ich durch meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Freiherr von Mering, aufgefordert, einmal den Einfluss des Chinins auf meinen Körper resp. Stoffwechsel zu studieren.

Nicht so leicht wie beim Tier ist es für einen Menschen, sich ins *N*-Gleichgewicht zu bringen. Denn während das Tier seine Nahrung für den Versuchstag auf einmal erhalten kann, ist der Mensch gewöhnt und auch gezwungen, seine Nahrung in drei bis vier Mahlzeiten zu sich zu nehmen, und pflegt diese gewöhnlich auch komplizierterer Natur zu sein. Um aber den Einfluss einer Substanz auf den Stoffwechsel feststellen zu können,

ist es nötig, dass das betreffende Individuum sich im strengen *N*-Gleichgewicht befindet. Denn die Berechnung des zersetzten Eiweisses basiert auf der von Bischoff und Voit für die Karniworen und Menschen ermittelten Tatsache, dass die *N*-Ausscheidung durch den Harn ein direktes Mass für die Grösse des Eiweiss-Umsatzes abgiebt, indem alles zersetzte Eiweiss in Form von *N*-haltigen Endprodukten durch den Harn austritt, dagegen keine nun irgendwie nennenswerte Menge von *N* in gasförmigem Zustande als Zersetzung-Produkt des Tierkörpers diesen verlässt, ebenso wie die Mengen, die durch die Haare, Epidermis usw. ausgeschieden werden, ganz minimale sind; schliesslich darf man auch noch den Kot vernachlässigen, da dieser bei gemischter Kost und genügender Resorption nur einen sehr kleinen Teil eigener Stoffwechselprodukte enthält. Man erreicht nun das *N*-Gleichgewicht entweder durch Hunger oder durch Aufnahme von an Qualität und Quantität gleichen Nahrungsstoffen. Denn in jenen Fällen, wo die Nahrung gerade hinreicht, den täglichen Verlust an Körperstoffen zu decken, wird während 24 Stunden in Form von Harnstoff ziemlich genau soviel Stickstoff ausgeschieden, als in der Nahrung zugeführt und verdaut wurde. Da die erstere Methode, die Herstellung des Gleichgewichts durch Hunger, beim Menschen nicht gut durchführbar und auch nicht einmal praktisch ist, so wählte ich für meine Versuche die zweite. Nachdem ich mehrere Tage hindurch Proben angestellt hatte, ergab sich als für mich ausreichende Nahrung:

Schwarzbrot	270 gr	
Rindfleisch	250 „	
Butter	100 „	
Cervelatwurst	85 „	
Milch	70 „	
Kaffee (mit Wasser) . .	15 „	+ 350 cbcm
Bier	800 „	
Wasser	750 „	

Diese Nahrungsmittel enthalten, wie aus folgender Tabelle (nach Voit und König berechnet)

hervorgeht: 91,5685 gr Eiweiss
das sind: 14,650960 gr Stickstoff

Nahrungsmittel	Menge	Eiweiss %	Eiweiss im Ganzen
Schwarzbrot	270 gr	6,11	16,4970
Rindfleisch	250 gr	20,71	51,7750
Butter	100 gr	0,74	0,7400
Cervelatwurst	85 gr	17,64	14,1120
Kaffee (mit Wasser) . .	15 gr	0,68	0,1020
	+ 350 cbcm Wasser		
Milch	70 gr	3,55	2,6625
Bier	800 cbcm	0,71	5,6800
Wasser	750 cbcm	—	—
Summe			91,5685.

Da 100 gr Eiweiss 16 gr N enthalten, ist N = 14,650960.

Um die Nahrungsmittel immer von ungefähr gleicher Zusammensetzung zu erhalten, bezog ich sie in grösseren Quantitäten, was ja wegen der kalten Jahreszeit ganz gut möglich war, von demselben Händler. Jeden Tag wog

ich eigenhändig die nötigen Quanta ab, befreite das Fleisch von Sehnen, Fett und dergl. und reduzierte sein Gewicht auf 250 gr; ebenso wurden die Flüssigkeiten täglich mit einem Masscylinder nachgemessen. Die Verteilung der Nahrung auf die einzelnen Mahlzeiten war folgende:

Morgens $^1/_2$8 Uhr:	Kaffee } Milch }	die Hälfte des Tages-Quantums.
Mittags $^1/_2$2 Uhr:	Fleisch	250 gr
	Brot	100 „
	Bier	400 cbcm
	Kaffee } Milch }	der Rest vom Morgen.
Abends 7 Uhr:	Brot	150 gr
	Wurst	85 „
	Bier	400 cbcm

Ausserdem auf alle Mahlzeiten verteilt 100 gr Butter, und im Laufe des Tages 750 cbcm Wasser. Der Versuchstag dauerte von $^1/_2$8 Uhr morgens bis wieder dahin; der sämtliche in dieser Zeit gelassene Urin wurde aufgehoben, am Morgen kurz vor $^1/_2$8 der letzte des betr. Versuchstages entleert und dann sofort die Gesamt-Menge und das spezifische Gewicht bestimmt. Der Gesamt-Menge entnahm ich ungefähr 100 cbcm, und dieser wiederum die zur *N*-Bestimmung nötige Menge, während der Rest davon durch Zusatz von Acid. salicylicum oder Chloroform konserviert wurde, um ev. Nachproben anstellen zu können.

Die Bestimmung des Gesamt-Stickstoffes geschah, immer in doppelter Ausführung und täglich, nach Kjeldahl,[12] dessen Methode ich hier kurz folgen lasse: „Der Harn wird durch Erhitzen mit concentrierter Schwefelsäure unter Oxydation des kohlenstoffhaltigen Anteils zerstört, wobei aller Stickstoff solcher Substanzen, welche ihn nicht als eine Sauerstoff-Verbindung enthalten, als Ammoniak auftritt. Der Harnstoff wird direkt in Kohlensäure und Ammoniak zerlegt. Aus der erhaltenen sauren Lösung wird das Ammoniak nach dem Uebersättigen mit Kali- oder Natron-Lauge abdestilliert, in einem abgemessenen Volumen titrierter Säure aufgefangen und die nicht gebundene Säure zurücktitriert".

In je ein Kjeldahl'sches Kölbchen, in das ich vorher 0,4 gr reinen Quecksilbers abgewogen hatte, liess ich immer mit derselben Pipette 5 cbcm Urin laufen, und setzte dann sofort 6 cbcm koncentrierte Schwefelsäure hinzu. Dieses Gemisch wurde ungefähr 2 Stunden auf dem Sandbade erhitzt, wonach sich eine wasserhelle Flüssigkeit mit weissem Bodensatz (Quecksilber-Amid und schwefelsaures Ammoniak) gebildet hatte. Nach dem Erkalten spülte ich dies mit Aqua dest. in den Destillations-Kolben, setzte als Indicator etwas alkoholische Rosolsäurelösung hinzu und übersättigte durch allmähligen Zusatz einer Natronlauge 270:1000, was sich durch Rotfärbung der Flüssigkeit zeigte. Die Lauge setzt aus dem schwefelsauren Ammoniak das letztere in Freiheit, das Quecksilber-Amid giebt bei der Destillation mit der Lauge das Ammoniak nicht vollständig ab, diese Verbindung wird daher zerlegt durch Zusatz von 42 cbcm einer 4%tigen Schwefel-

kaliumlösung. Alsdann setzt man eine Messerspitze Talcum zu, um ruhiges Sieden zu erzielen, und hierauf den Rest der oben erwähnten Natronlauge (im Ganzen etwa 40 cbcm).

Schon vorher hatte ich in die Vorlage 30 cbcm einer $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure gebracht. Sobald die Mischung fertig war, verschloss ich die Destillationsflasche mit dem Gummistopfen und verband sie sofort mit dem Kühlrohre, um jeden Verlust von Ammoniak zu vermeiden. Hinzufügen will ich noch, dass ich mir sämtliche Reagentien in so grossen Mengen verschafft hatte, dass sie für alle Versuche ausreichten.

Die Destillation wurde mit ganz kleiner Flamme begonnen und dann allmählig verstärkt. Nachdem ungefähr $^2/_3$ der Flüssigkeit eingekocht waren, wurde die Destillation abgebrochen, da man annehmen konnte, dass dann alles Ammoniak übergegangen war. Es wurde dann noch das durch den Kühler gehende Rohr mit Aqua dest. ausgespült, um jeden Ammoniak-Verlust zu vermeiden. Nach Abkühlung der Vorlage titrierte ich die freie Schwefelsäure mit $^1/_5$ Normal-Natronlauge zurück, wobei ich wiederum als Indikator die alkoholische Rosolsäure-Lösung benutzte. Der Rest der Schwefelsäure war durch das Ammoniak gebunden. Aus ihm liess sich, in der Annahme, dass 1 cbcm Ammoniak 0,014 Stickstoff enthält, die Menge des Stickstoffs im Urin nach folgender empirischen Formel berechnen:

$$N\text{-(Gesammt)} \quad \frac{\text{Harn-Menge} \times \text{Rest} \times 0{,}014}{25}$$

Die auf diese Weise gefundenen Werte habe ich in nachfolgender Tabelle übersichtlich zusammengestellt:

Datum	Tag	Urinmenge in ccm	spec. Gewicht	Menge des Stickstoffs	Mittel	Differenz	Bemerkungen.
26. I. / 27.	1.	869	1027	12,5553			
27. / 28.	2.	822	1029	12,3365			
28. / 29.	3.	823	1028	12,2133			
29. / 30.	4.	942	1025	11,6054			
30. / 31.	5.	855	1026	11,7306	12,1785		
31. / 1. II.	6.	1150	1020	12,2360			
1. / 2.	7.	1142	1022	12,4706			
2. / 3.	8.	1290	1018,5	12,2808			
3. / 4.	9.	1518	1016	11,9011			Chinin sulf. 1,0+1,0
4. / 5.	10.	1007	1022	10,7145		—1,4640	
5. / 6.	11.	722	1028	11,3209			
6. / 7.	12.	992	1023	13,3325			Angina
24. / 25.	13.	1245	1020	13,2468			
25. / 26.	14.	1075	1020	12,6420			
26. / 27.	15.	1260	1017	13,0536	13,0431		
27. / 28.	16.	945	1023	13,2300			
28. / 1. III.	17.	1110	1023	12,1212			
1. / 2.	18.	1530	1015	12,4236			
2. / 3.	19.	1080	1020	12,0960	12,2350		
3. / 4.	20.	1280	1018	12,1856			
4. / 5.	21.	1725	1013,5	12,0750			Chinin. sulf. 1,0+1,0
5. / 6.	22.	1140	1016	10,5336		—1,7014	
6. / 7.	23.	1065	1020	12,2262			
7. / 8.	24.	2160	1013	12,0960			Chinin. sulf. 1,0+1,5
8. / 9.	25.	860	1026	10,5952		—1,6310	
9. / 10.	26.	785	1027	12,0896			
10. / 11.	27.	1110	1023	12,1212			

Die vorstehende Tabelle zerfällt wie ersichtlich, in zwei Abteilungen. Ich war nämlich durch äussere Verhältnisse — eine heftige fieberhafte Angina — gezwungen, meine Versuche zu zwei getrennten Zeiten anzustellen. Ich habe sie aber doch der Uebersicht halber alle an

einem Orte vereinigt. Die Tabelle umfasst nunmehr 27 Versuchstage, wobei noch viele Tage nicht mitgerechnet sind, während derer ich mich in ein annäherndes *N*-Gleichgewicht zu bringen suchte. Während der ersten acht Tage nahm ich kein Antipyreticum, um erst den *N* auf seine gleichmässige Ausscheidung während längerer Zeit zu prüfen. Am neunten Tage nahm ich 2,0 gr Chinin-sulfuric., und zwar morgens $^1/_2$8 und abends $^1/_2$7 Uhr je ein Gramm; um den bittern Geschmack zu verdecken, nahm ich es in einem vom täglichen Quantum abgezogenen Glase Bier. Ebenso nahm ich am 21. Tage 1,0+1,0 und schliesslich am 24. Tage 1,0+1,5 gr Chinin-sulfuric.

Wie aus meiner Nahrungsmittel-Tabelle ersichtlich, führte ich pro Tag 14,6 gr Stickstoff ein, und schied — nach der Versuchs-Tabelle — während der ersten acht Tage 12,1 gr *N* im Durchschnitt aus. Die Differenz von 2,5 gr ist zu beziehen auf die *N*-Ausscheidung durch die Fäces, welche, wie wiederholt nachgewiesen wurde, bis zu 1,5 gr betragen kann; dann auf den ganz geringen *N*-Verlust durch die Horngebilde, auf das sogenannte *N*-Defizit, welches nach Angaben von Voit sich bis auf 0,1 % beziffern kann, und schliesslich auf den Umstand, dass der *N* der Nahrung sich aus den Tabellen doch nicht ganz genau berechnen lässt. Jedenfalls war mein Körper nach den ersten acht Tagen vollkommen im *N*-Gleichgewicht, und so konnte ich am neunten Tage zum ersten Male die Chinin-Dosis einnehmen. Welche Wirkung rief dieselbe nun hervor? Ich beobachtete in

Bezug auf die Allgemein-Erscheinungen (vergl. auch Schulz,[13] Wirkung des Chinins, an 10 älteren Studierenden der Medizin beobachtet), von Seiten des centralen Nerven-Systems Druckgefühl und Schwere im Kopf, Depression, Unlust zur Thätigkeit, melancholische Stimmung, Störung der Nachtruhe, Angstanfälle; ferner Flimmern vor den Augen, Dick- und Schwerwerden der Augenlider, Injektion der Konjunktival-Gefässe, gedunsenes Gesicht; dann Ohrensausen, Läuten und Klingen in den Ohren; ferner leichte Uebelkeit, Vermehrung des Bedürfnisses zum Harnlassen.

Abgesehen von diesen Erscheinungen wirkte das Chinin so, dass an demselben Tage wohl eine bedeutend vermehrte Diurese — beinahe das Doppelte der während der ersten 8 Tage im Durchschnitt erhaltenen Urin-Menge 987:1518 cbcm, — aber keine beträchtliche Aenderung der *N*-Ausscheidung eintrat (12,1785:11,9011). Dagegen sank am nächsten Tage der *N* auf 10,7145, was einer Differenz von 1,4640 resp. einer Ersparnis von 43,8 gr Fleisch entspricht. Die ausgeschiedene Urin-Menge war wieder zur Norm zurückgekehrt. Am nächsten Tage stieg der *N* wieder. Leider musste ich am nächstfolgenden Tage wegen meiner Erkrankung die Versuche abbrechen; die *N*-Zahl dieses Tages ist schon durch Fieber beeinflusst. Ebenso war es mir unmöglich, die Anwesenheit des Chinins im Urin während meiner Versuche zu eruieren; da ich bei der Gleichgewichts-Nahrung Kaffee hatte war die bekannte Jod-Jod-Kalium-Reaktion auf Chinin nicht anwendbar.

Als ich nach meiner Genesung wieder im *N*-Gleichgewicht zu sein glaubte — mit 12,2350 — nahm ich am 21. Versuchstage wiederum 2,0 gr Chinin-sulf. und erhielt dieselbe Wirkung wie das erste Mal. Der Versuchstag selbst zeichnete sich durch starke Diurese, und keine Beeinflussung der *N*-Ausfuhr aus (12,2350:12,0750). Dagegen ging der *N* des nächsten Tages, wo alle anderen Wirkungen des Chinins verschwunden waren, bis 10,5336, d. h. um 1,7014 gr herunter. Die nächsten Tage zeigten normale Werte, vor allem kein Ueberschreiten derselben.

Am 24. Tage nahm ich nochmals 2,5 gr Chinin, hatte die sonst nie erreichte Urin-Menge von 2160 cbcm, und am 2. Tage eine Differenz von 1,6310 gr *N*. Der folgende Tag zeigte wieder totale Rückkehr zur Norm.

Das Resultat der vorliegenden drei Chinin-Versuche ist also: „eine beträchtliche Herabsetzung der Stickstoff-Ausscheidung, aber erst am zweiten Tage, während am ersten Tage der Stickstoff noch keine Beeinflussung zeigt. Wohl aber ist die Wirkung des Chinins schon an der ganz bedeutend gesteigerten Diurese sichtbar.“ Dass es aber nicht etwa nur eine Behinderung für die Entleerung der Zerfallsprodukte, sondern eine direkte Beeinflussung des Zerfalls der Eiweiss-Körper selbst bewirkte, dafür sprechen die Beobachtungen, dass in den nächsten Tagen nie der Normalwert des Stickstoffs überschritten wurde. Schliesslich ist auch ein Eiweiss-Verlust durch die Fäces sicher auszuschliessen, da dieselben in den Chinintagen keine Differenzen gegen die Normaltage zeigten.

Im ganzen kann ich mich also den von Prior und Kumagawa gemachten Erfahrungen anschliessen. Nur

eine Behauptung Prior's, dass das Chinin nach seiner Elimination aus dem Körper keinen Einfluss auf den Stoffwechsel mehr zeige, möchte ich in Frage stellen. Denn bei mir trat die Hauptwirkung desselben immer erst am zweiten Tage auf, wo das sehr leicht und schnell (nach Kerner und Thau) ausgeschiedene Chinin sicher nicht mehr im Körper vorhanden war. Eine Erklärung für diese auffallende Thatsache vermag ich nicht zu geben. Ich möchte aber doch noch einige Worte über das Wesen der Chinin-Wirkung hinzufügen. Nach Voit[14] übt das Chinin seinen, den Eiweisszerfall hemmenden Einfluss nicht dadurch, dass es selbst verbrannt wird und so das Eiweiss schützt; denn es ist ein schwer zersetzlicher Stoff, der grösstenteils unverändert im Harn ausgeschieden wird. Es setzt offenbar den Eiweiss-Umsatz herab, weil es die Thätigkeit der Zellen zu alterieren imstande ist, ähnlich wie es auch die Wirkung der Hefezellen, Zucker in Alkohol und Kohlensäure zu zerlegen, (nach Binz) aufhebt und die Hippursäuresynthese in der Niere in bedeutendem Grade hemmt (A. Hoffmann 1876).

Man könnte ja nun, wenn man die eiweissersparende Wirkung des Chinins kennt, daran denken, dasselbe in so grossen Dosen zu verabreichen, das es den Eiweiss-Zerfall überhaupt aufhebt und so dem Körper viele Kräfte erhält. Dem steht aber die Giftigkeit des Chinins in grösseren Dosen gegenüber. Wenn es schon in den verhältnismässig kleinen Dosen, in denen es z. B. auch von mir genommen wurde, unangenehme Nebenwirkungen zeigte, so ist dies in noch viel höherem Grade bei

grösseren der Fall. Bei grossen (10,0 gr pro Tag) wirkt es in lebensgefährlichem Grade giftig, indem es die Atmung beeinflusst. Man kann durch künstliche Atmung den Tod einige Zeit abhalten; war die Gabe aber hinreichend stark, so tritt er dennoch, und zwar später durch die Lähmung des Herzens ein. Diese ist so vollständig, dass irgend welche Reize in dem frisch herausgeschnittenen Organ keine Bewegung mehr hervorrufen. Die Lähmung der Atmung geschieht in den Centren, d. h. in der Medulla oblongata. Sie geht mit gleichzeitiger Lähmung des Bewustseins und der Bewegungs- und Reflex-Organe der Medulla spinalis einher. Wenn also auch aus diesem Grunde Vorsicht bei der Anwendung des Chinins geboten scheint, so wird es doch, in mässigen Dosen gegeben, gerade wegen seiner den Eiweiss-Zerfall hemmenden Wirkung nach wie vor eins der besten Antipyretica bleiben.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Freiherr von Mering für liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung meiner Arbeit, sowie Herrn Professor Dr. E. Harnack für freundliche Uebernahme des Referats meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Anmerkungen.

1) Pflügers Archiv, 34. Bd., S. 237 ff.
2) l. c.
3) l. c.
4) Archiv für Physiologie III. 1870. S. 109.
5) Zeitschr. d. Biologie, Pettenkofer u. Voit. 1871. VII.
6) Inaugural-Dissertation, Bonn. 1870.
7) Inaugural-Dissertation, Dorpat. 1872.
8) Pflügers Archiv, 34. Bd., S. 23 ff.
9) „ „ 23. Bd., S. 475 ff.
10) „ „ 34. Bd.
11) Virchows Archiv CXIII. 1. 1888.
12) Neubauer und Vogel, Analyse des Harns.
13) Deutsche Medizin. Wochenschrift 1889.
14) Voit, Lehrbuch des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung.

Litteratur.

1) Berliner klinische Wochenschrift 1891.
2) Deutsche medizin. Wochenschrift 1889 bis 1892.
3) Zeitschr. f. klinische Medizin 1892.
4) Eulenburg, Real-Encyklopädie der gesamten Heilkunde. III.
5) Pflüger, Archiv für die gesamte Physiologie. 1870, III.; 1880, XXIII.; 1886, XXXIV
6) Pettenkofer und Voit, Zeitschrift der Biologie, VII., 1871.
7) Schmidts Jahrbücher der gesamten Medizin Bd. 220, 1888.
8) Virchows Archiv, Bd. 113, 1888 u. Bd. 109.
9) Voit, Lehrbuch des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung.
10) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie.
11) „ Arzneimittellehre.
12) „ Zur Theorie der Salicylsäure- und Chininwirkung.
13) „ Das Chinin.
14) Harnack, Arzneimittellehre.
15) Nothnagel und Rossbach, Arzneimittellehre.
16) Schmiedeberg, Arzneimittellehre.
17) Landois, Physiologie.
18) Neubauer und Vogel, Analyse des Harns.
19) Steiner, Physiologie.
20) Ziegler, pathologische Anatomie.

Lebenslauf.

Am 19. October 1869 wurde ich, Karl Ernst Edmund Venediger, evangelischer Konfession, als ältester Sohn des Professors Dr. Karl Venediger zu Aschersleben geboren. Meine Vorbildung für das akademische Studium erhielt ich auf dem Kgl. Gymnasium zu Spandau, das ich Ostern 1888 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich studierte zunächst zwei Semester in Halle, dann wandte ich mich nach Leipzig, wo ich Ostern 1890 das Tentamen physicum bestand. Darauf ging ich nach Berlin, wo ich drei Semester zubrachte. Eins davon verwandte ich für den Dienst mit der Waffe beim Garde-Artillerie-Regiment in Spandau. Meine letzten Studien-Semester verlebte ich in Halle. Hier war es mir vergönnt, während des Sommers 1891 in der Poliklinik des Herrn Prof. von Mering, und während des Winters 1892/93 in der Klinik des Herrn Geheimrat Weber als Volontär thätig zu sein, wofür ich beiden Herren meinen verbindlichsten Dank auch an dieser Stelle ausspreche. Ostern 1893 begann ich das Staats-Examen, zu dessen Vollendung mir jetzt noch zwei Stationen fehlen. Das Examen rigorosum bestand ich am 4. November.

Meine akademischen Lehrer waren folgende:

Ackermann, von Bardeleben, Bernstein, von Bramann, † Braune, Bunge, Drechsel, Eisler, Fraisse, Fräntzel, Gerhardt, Gurlt, Gusserow, Harnack, His, v. Hippel,

Hitzig, von Herff, Hirsch, Kaltenbach, Klemperer, Kossel, Kraus, Leuckart, Leyden, Liebreich, Lindner, Ludwig, v. Mering, Pott, Renk, Schwarz, Virchow, Volhard, Weber, Welcker, Wiedemann, Wislicenus, Wolff.

Allen diesen Herren meinen aufrichtigsten Dank.

Thesen:

I.

Das Chinin hemmt in hervorragendem Maasse den Eiweisszerfall, beschleunigt dagegen die Diurese des menschlichen Körpers.

II.

Bei normalen Geburten ist die Anwendung des Chloroforms zu verbieten.

III.

Bei fieberhaften Affektionen und bei Störungen der Atmung ist chlorsaures Kali innerlich nicht zu verabreichen.